STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Telefon: +420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail: posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn.: SUKLS206951/2022
Č. j. sukl42649/2023
Vyřizuje: Jitka Berdárová
Datum: 15. 2. 2023

Vyvěšeno dne: 15. 2. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g, § 39h a § 39i odst. 1 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

GALAPAGOS NV
IČ: 0466.460.426
JGeneral De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen
Belgické království
Zastoupen:
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
IČ: 28171276
Na strži 1702/65, 140 00 Praha 4
(dále jen „žadatel“ nebo „Galapagos“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234
Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně též „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 41197518
Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3
(dále též „VZP“)

takto:

Ústav na základě **žádosti o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249929	JYSELECA	200 MG TBL FLM 30

podané žadatelem dne **26. 9. 2022** po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS206951/2022 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.
zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249929	JYSELECA	200 MG TBL FLM 30

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovena ve výši 13 570,96 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. c), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu mění podmínky úhrady tak, že je stanovuje ve znění:**

S
P: Filgotinib je hrazen:
1) v terapii dospělých pacientů s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.
2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou ulcerózní kolitidy ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

Odůvodnění

Dne 26. 9. 2022 Ústav obdržel žádost účastníka Galapagos o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249929	JYSELECA	200 MG TBL FLM 30

(dále též „LP JYSELECA“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění výše uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS206951/2022.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhovat důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě neobdržel Ústav žádná podání účastníků řízení.

Dne **10. 10. 2022** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl219935/2022 cenové reference pro výpočet výše úhrady LP JYSELECA.

Dne 20. 1. 2023 vydal Ústav pod č. j. sukl18673/2023 hodnotící zprávu (HZ), zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení

prostřednictvím sdělení č. j. sukl18674/2023 ze dne 20. 1. 2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel následující podání.

Dne 26. 1. 2023 obdržel Ústav stanovisko č. j. sukl23000/2023 České revmatologické společnosti ČLS JEP (dále jen „ČRS"), ve kterém odborná společnost opakovaně žádá o stanovení prahu léčby biologickými a cílenými léky na hodnotu střední aktivity tz DAS 28 < 3,2. Tato hodnota je uváděna jako Doporučení ČRS, tak Doporučení EULAR a ACR.

K tomu Ústav uvádí, že při stanovení podmínek úhrady je vázán návrhem žadatele, který požadoval ponechat úhradu léčivého přípravku JYSELECA pro pacienty s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1). Ústav je v řízeních zahájených na žádost vázán návrhem žadatele vázán a nemůže nad jeho rámec stanovit širší podmínky úhrady.

Ústav dále dodává, že vyhodnotil všechny JAK inhibitory hrazené v terapii revmatoidní artritidy jako léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné, pro účely stanovení výše a podmínek úhrady jsou tedy posuzovány společně. Léčivý přípravek JYSELECA má v indikaci léčba revmatoidní artritidy stanovené shodné podmínky úhrady (z pohledu výchozí aktivity onemocnění) jako mají léčivé přípravky s obsahem tofacitinibu, baricitinibu a upadacitinibu.
Ústav doplňuje, že rozšíření podmínek úhrady o možnost léčby RA se střední aktivitou onemocnění je kromě žádosti žadatele podmíněno také průkazem nákladové efektivity a akceptovatelného odpadu na rozpočet.

Dne 6. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl32312/2023 podání účastníka VZP, ve kterém uvádí, že dne 5. 1. 2023 vydal Ústav rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS120594/2022 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP ZEPOSIA. Ústav vyhodnotil na základě shromážděných podkladů terapii LP ZEPOSIA v indikaci, která je totožná jako předmětná indikace léčivého přípravku JYSELECA, jako srovnatelně účinnou oproti dalším hrazeným terapiím 2. linie, tj. tofacitinibu a vedolizumabu. K tomu účastník VZP doplňuje, že Ústavu je z úřední činnosti známo, že na léčivý přípravek ZEPOSIA bylo uzavřeno smluvní ujednání, které ovlivňuje reálně uplatňované náklady na léčbu předmětné indikace.
S ohledem na výše uvedené nelze souhlasit s tvrzením Ústavu, že dopad na rozpočet bude neutrální. Léčivý přípravek JYSELECA nepřináší další přidanou hodnotu oproti alternativě, které Ústav stanovil úhradu, bez uzavření smluvního ujednání nelze léčivý přípravek JYSELECA v předmětné indikaci považovat za nákladově efektivní intervenci.

Ústav předně uvádí, že v předmětném správním řízení nebyly splněny podmínky pro posouzení nákladové efektivity dle ustanovení § 15 odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dle tohoto ustanovení se vyžaduje předložení hodnocení nákladové efektivity a analýzy dopadu do rozpočtu u stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady léčivého přípravku v případě, že účastník řízení nově ve srovnání se stavem před zahájením takového řízení navrhuje úhradu vyšší, než je výše úhrad ostatních v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků při zohlednění rozdílů v dávkování a velikosti balení či znění indikačního omezení odlišné od v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Předmětný léčivý přípravek JYSELECA je vyhodnocen jako v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy (tedy léčivých přípravků s obsahem tofacitinibu o síle 5 mg a 11 mg, léčivých přípravků s obsahem baricitinibu a léčivých přípravků s obsahem upadacitinibu), přičemž v posuzované indikaci další linie biologické/cílené léčby UC je z této skupiny vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků hrazen LP XELJANZ 5 mg kód SÚKL 0222098, jehož stanovená základní úhrada je ve výši 562,9643 Kč/ODTD. Posuzovanému LP JYSELECA stanovuje Ústav v tomto správním řízení základní úhradu ve výši 452,3653 Kč/ODTD. ***Ústav má tedy za to, že nebyly splněny podmínky pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet dané ustanovením § 15 odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění.***
Nadto Ústav uvádí, že léčivý přípravek ZEPOSIA (ozanimod) není v současné době hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, ani se aktivně nevyskytuje na trhu v České republice, nesplňuje tedy definici komparátoru dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění … „nákladová efektivita je

hodnocena ve srovnání s takovým terapeutickým postupem hrazeným z prostředků zdravotního pojištění, který je obecně přijímán jako obvyklý". I kdyby v předmětném správním řízení byly splněny podmínky pro hodnocení nákladové efektivity, viz výše, nebyl by LP ZEPOSIA považován za obvyklý terapeutický postup. Nad rámec uvedeného Ústav dále konstatuje, že při zohlednění cenového ujednání na LP ZEPOSIA, uzavřeného ve správním řízení SUKLS120594/2022, které je Ústavu známé z úřední činnosti, a nákladů na předmětný LP JYSELECA v udržovací terapii stanovené v předmětném správním řízení nelze přisvědčit tvrzení VZP, že s ohledem na uzavřené smluvní ujednání na LP ZEPOSIA nelze bez uzavření smluvního ujednání předmětný léčivý přípravek JYSELECA v předmětné indikaci považovat za nákladově efektivní intervenci s neutrálním dopadem na rozpočet. Námitky VZP tak Ústav nepovažuje za relevantní.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1) Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ. Česká republika: SÚKL, 2023. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
2) ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3) Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP JYSELECA, sp. zn. SUKLS294730/2020
4) Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP JYSELECA, sp. zn. SUKLS205332/2021
5) Biggioggero M. et al; Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs in Context 2019; 8: 212595. DOI: 10.7573/dic.212595.
6) Douda T.; Pokroky v terapii idiopatických střevních zánětů; Interní Med. 2017; 19(3): 110–115
7) Lukáš M., Současnost a budoucnost v léčbě ulcerózní kolitidy; Gastroent Hepatol 2013; 67(3): 212–218
8) Bortlík M. et al.; Doporučení Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty pro diagnostiku a medikamentózní léčbu ulcerózní kolitidy; Gastroent Hepatol 2022; 76(1): 13–28. doi: 10.48095/ccgh202213.
9) Raine T. et al.; ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment; Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 2–17; https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178
10) Bortlík M. et al.; Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání; Gastroent Hepatol 2019; 73(1): 11–24; doi: 10.14735/amgh201911
11) Stanovisko České gastroenterologické společnosti ČLS JEP ze dne 29. 1. 2020 k přímému srovnávání inovativních léčiv s anti TNF monoklonálními protilátkami
12) Macaluso F.S. et al.; Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology; Digestive and Liver Disease 54 (2022) 440–451; https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.127
13) Lu X. et al.; A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF FILGOTINIB VERSUS TOFACITINIB FOR MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS; J. VALUE IN HEALTH - JULY 2022; S321
14) Burr NE, Gracie DJ, Black CJ. Et al.; Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis; J. Gut 2022; 71: 1976–1987; doi:10.1136/gutjnl-2021-326390
15) Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L.; Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis; J: Lancet Gastroenterol Hepatol Published Online: November 29, 2021; https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0
16) Feagan B.G. et al.; Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial; J. Lancet; Vol 397 June 19, 2021; 397: 2372–84; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00666-8

17) Morison B. et al.; Efficacy and safety of long-term treatment with filgotinib for ulcerative colitis: data from SELECTIONLTE; J. Gut; Poster presentations, P46, Volume 71, Issue Suppl 1; http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-BSG.106
18) NICE guidance - Filgotinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis; Technology appraisal guidance; Published: 1 June 2022; www.nice.org.uk/guidance/ta792
19) Smolen J.S. et al.; EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update; Ann Rheum Dis 2020;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
20) Rozhodnutí sp. zn. SUKLS4262/2021 – LP XELJANZ 5 MG.
21) Rozhodnutí sp. zn. SUKLS153667/2017 – LP Olumiant.
22) Rozhodnutí sp. zn. SUKLS136737/2017 – LP Xeljanz 5 mg
23) Rozhodnutí sp. zn. SUKLS107156/2020 – LP Xeljanz 11 mg.
24) Rozhodnutí sp. zn. SUKLS29043/2020 – LP RINVOQ
25) Combe B. et al.; Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial; Ann Rheum Dis 2021; 0:1–11. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219214
26) Genovese M.C. et al.; Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy; The FINCH 2 Randomized Clinical Trial; JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055
27) Meierhofer C. et al.; Filgotinib for Ulcerative Colitis–A real world experience (n=4); published Z Gastroenterol 2022; 60(08): e672; DOI: 10.1055/s-0042-1755732
28) Filková M.; Inhibitory Janusových kináz v terapii revmatoidní artritidy; ČESKÁ REVMATOLOGIE 2018, 26, č. 3, s. 132–140
29) Podklady pro stanovení základní úhrady, založené do spisu dne 10. 10. 2022 pod č. j. sukl219935/2022.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Filgotinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusových kináz (JAK). JAK jsou intracelulární enzymy, které přenášejí signály cytokinů nebo růstových faktorů zapojených do široké škály buněčných procesů, včetně zánětlivých odpovědí, hematopoézy a imunitních reakcí.[1] Inhibitory JAK jsou synteticky vyrobené malé molekuly s perorálním podáváním, které inhibují nitrobuněčnou signalizaci řady mediátorů s významnou úlohou v patogenezi revmatoidní artritidy.[28] Filgotinib přednostně inhibuje aktivitu JAK1 a vykazuje >5násobně vyšší účinnost pro JAK1 než pro JAK2, JAK3 a TYK2.[1] Vyšší specifita vůči JAK1 může mít za následek nižší toxicitu bez signifikantního snížení účinnosti.[5]

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Léčivý přípravek (LP) JYSELECA má již stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění v indikaci léčba revmatoidní artritidy, úhrada je stanovena pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby, kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo je netolerovali.[3,4] Žadatel požaduje v této indikaci úhradu LP JYSELECA zachovat. Ústav se proto touto indikací dále podrobněji nezabývá a v části týkající se posouzení LP JYSELECA v terapii revmatoidní artritidy odkazuje na hodnocení v proběhlých správních řízeních sp. zn. SUKLS294730/2020[4] a SUKLS205332/2021[5].

Nově je žádáno o stanovení úhrady také v indikaci terapie ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří nedostatečně odpovídali nebo přestali odpovídat na konvenční nebo biologickou léčbu nebo tuto léčbu netolerovali. Žadatel navrhuje stanovení úhrady pouze pro pacienty, u kterých došlo kromě selhání konvenční léčby (preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-

MP) také k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby, tzn. pro **druhou/další linii biologické/cílené léčby ulcerózní kolitidy**.

Požadovaná indikace je v souladu s platným SmPC LP JYSELECA[1]*: „Přípravek Jyseleca je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří nedostatečně odpovídali nebo přestali odpovídat na konvenční nebo biologickou léčbu nebo tuto léčbu netolerovali.“,* žadatelův návrh je oproti SmPC užší, omezuje úhradu pouze pro pacienty, u kterých došlo k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění
Ulcerózní kolitida (UC):
UC je chronické zánětlivé onemocnění tlustého střeva postihující tlusté střevo v různém rozsahu od konečníku orálním směrem. UC postihuje stejně obě pohlaví a všechny věkové kategorie, nejčastěji je však diagnostikováno ve věku 20–40 let.[8] Dle dat z ČR získané v projektu EPICOM se incidence UC se pohybuje kolem 6 případů na 100 000 obyvatel.[7]
UC je heterogenní onemocnění se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů, vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozují slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komenzálních bakterií.[6] Typický průběh UC je u většiny pacientů charakterizován střídáním klidových období s periodami, kdy dochází k aktivizaci zánětu a klinickým obtížím. Období zhoršení se označuje termíny, jako jsou vzplanutí choroby, relaps, exacerbace nebo v poslední době anglickým výrazem „flare-up“. Asi 60 % nemocných s UC vykazuje intermitující průběh se zřetelnými pauzami klidu a vzplanutími nemoci jednou nebo dvakrát během roku, cca 30 % pacientů má chronicky aktivní průběh, při kterém nedojde od vzniku nemoci ke spontánní nebo terapeuticky navozené remisi choroby. U zbylých nemocných se vyskytují relapsy s velmi nízkou frekvencí s dlouhými, několikaletými obdobími klidu. [7]
Typickými symptomy aktivní UC jsou krvácení z konečníku, tenesmy, urgentní stolice a průjem. Časté jsou bolesti břicha, noční symptomy a únava. Intenzita obtíží obvykle koreluje s aktivitou a rozsahem zánětu ve střevě.[8] Pacienti s levostrannou a extenzivní UC mají vyšší riziko vzniku kolorektálního karcinomu. U 10-20 % pacientů se objevují mimostřevní projevy – axiální nebo periferní artropatie, projevy oční – episkleritida nebo závažnější uveitida, nodózní erytém nebo pyoderma gangrenosum. Nejzávažnější koincidující chorobou je primární sklerozující cholangitida.[8]

Pro vyjádření stupně zánětlivé aktivity UC se ve většině lékových studiích současnosti a stále častěji i v klinické praxi využívá tzv. Mayo index, nebo Mayo skóre. Jde o komplexní index, který zahrnuje jak údaje subjektivní (počet stolic nad pacientův klidový stav), přítomnost krve ve stolici, celkový stav pacienta hodnocený lékařem a endoskopický nález. Každá uvedená položka má čtyřstupňovou škálu vyjádřenou číslem od 0 do 3. Celkové maximální skóre je 12, znamená nejvyšší možnou aktivitu zánětu a celková hodnota 0 kompletní remisi nemoci. Nepoužívá-li se při hodnocení aktivity zánětu endoskopie, jedná se o parciální Mayo index aktivity od 0 do 9.[7]

Tab. 1. Celkové Mayo skóre.
Tab. 1. Total Mayo score.

Parametr	Body
Počet stolic	
normální	0
o 1–2 více než normálně	1
o 3–4 více než normálně	2
o 5 více nad normu	3
Krvácení	
žádná krev	0
stopy krve v méně než ½ stolic	1
zřetelné krvácení ve většině stolic	2
samotná čerstvá krev	3
Endoskopický nález (endoskopické Mayo skóre)	
normální nebo neaktivní změny (pozánětlivé)	0
mírná aktivita	1
střední aktivita	2
vysoká aktivita	3
Celkový stav pacienta	
normální	0
mírné změny	1
středně těžké změny	2
těžké změny	3

Hodnocení celkového Mayo skóre:

Remise: ≤ 2 body, žádný parametr není nad 1

Mírná aktivita: 3–5 bodů
Střední aktivita: 6–10 bodů
Vysoká aktivita: 11–12 bodů

Endoskopické Mayo skóre

Mayo 0: normální nález nebo neaktivní změny

Mayo 1: erytém, redukovaná cévní kresba, mírná friabilita

Mayo 2: výrazný erytém, absence cévní kresby, friabilita, eroze

Mayo 3: spontánní krvácení, vředy

Klasické biochemické a hematologické markery zánětlivé aktivity (CRP, leukocyty) jsou u mírné a střední aktivity UC málo senzitivní, vhodné jsou v monitoraci akutní těžké ataky UC. Koncentrace fekálního kalprotektinu dobře koreluje s endoskopickým nálezem a je také vhodným prediktorem hrozícího relapsu u pacienta v remisi.[8]

Postavení přípravku v managementu léčby

Krátkodobým terapeutickým cílem u pacientů s UC je symptomatická odpověď, střednědobým cílem je klinická remise a normalizace biomarkerů a dlouhodobým cílem je zhojení sliznice, normalizace kvality života a eliminace invalidity. Uvedených cílů by mělo být dosaženo bez dlouhodobé léčby systémovými kortikoidy.[8]

Indukční léčba

Dle aktuálního českého doporučení z roku 2022[8], které vychází z evropských doporučení z roku 2022[9], je u proktitidy v 1. linii léčby doporučena topická forma mesalazinu ve formě čípku. Při nedostatečné terapeutické odpovědi je indikována léčba kombinací topického mesalazinu s p.o. mesalazinem, event. s topickými nebo systémovými kortikoidy. Lokální mesalazin je účinnější než lokální kortikosteroidy v dosažení klinické, endoskopické a histologické remise. Proto by lokální kortikosteroidy měly být podávány pacientům, kteří mají nedostatečnou odpověď na mesalazin nebo danou topickou léčbu netolerují.[8]

V léčbě mírné až středně aktivní formy levostranné a extenzivní UC je doporučena kombinovaná léčba aminosalicylátovým klyzmatem a p.o. mesalazinem. Budesonid lze zvážit u pacientů, kteří netolerují terapii aminosalicyláty nebo při ní relabují. Systémové kortikosteroidy jsou vhodné u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivitou a u pacientů s mírnou aktivitou, kteří nereagují na léčbu mesalazinem nebo budesonidem.[8]

Za kortikodependentní je považován takový průběh onemocnění, kdy nelze dávku prednisonu snížit < 10 mg/den během 3 měsíců od zahájení léčby nebo dojde k relapsu UC do 3 měsíců od ukončení léčby systémovými kortikoidy. Azathioprin je v této situaci lékem volby, pokud jej pacient toleruje a není kontraindikován.[8]

U pacientů **s aktivní UC refrakterní na p.o. kortikosteroidy** (včetně intolerance) jsou vhodné intravenózně podávané kortikosteroidy (nevýhodou je nutnost hospitalizace a vznik časné kortikodependence téměř u poloviny pacientů), nebo anti-TNF-α, vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab, ozanimod a **filgotinib**. Pacienti

s aktivní UC refrakterní na thiopurinová imunosupresiva nebo ti, kteří thiopuriny netolerují, by měli být léčeni anti-TNF-α preparáty, vedolizumabem, tofacitinibem, ustekinumabem, ozanimodem nebo **filgotinibem**. Druhá léčebná linie zahrnuje jiný anti-TNFα preparát, vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab, ozanimod nebo filgotinib. Měla by být zvážena i kolektomie.[8]

U pacientů s UC, kteří nereagují na adekvátní dávku glukokortikoidů a/ nebo imunosupresiv nebo je u nich terapie spojena s intolerancí nebo výskytem nežádoucích účinků těchto léčiv či u pacientů kortikodependentních je tedy indikováno podání biologické léčby nebo inovativních malých molekul.[8,10]

V současné době jsou v ČR hrazeny v léčbě UC monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (dále jen „anti-TNF-α") – infliximab, adalimumab, golimumab. V případě infliximabu a adalizumabu (dále jen „ADA") jsou k dispozici i biosimilární varianty těchto léčiv. U pacientů se středně těžkou až těžkou UC, u kterých došlo k selhání konvenční terapie a léčba anti-TNF-α je kontraindikována nebo kteří přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídají, kteří ji netolerují nebo u kterých je kontraindikována, nebo kteří neodpovídají na léčbu anti-TNF-α nebo kteří tuto léčbu netolerují, je hrazena léčba protilátkou proti integrinovým receptorům α4β7 – vedolizumabem. Další alternativou u nemocných, u kterých došlo k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku BL, je hrazena terapie inhibitorem Janus kinázy – tofacitinibem. Dle aktuálního českého doporučení[8] je v léčbě UK vhodná také terapie ustekinumabem, ozanimodem a filgotinibem, které dosud nejsou v podmínkách ČR hrazeny. Ozanimod (LP ZEPOSIA) bude na základě rozhodnutí Ústavu ve správním řízení, sp. zn. SUKLS120594/2022 hrazen v indikaci UC od března 2023.

Udržovací léčba

Aminosalicyláty jsou vhodné k udržovací léčbě u pacientů s mírnou a středně těžkou UK, u nichž byla remise navozena aminosalicyláty, budesonidem a výjimečně i systémovými kortikoidy (první ataka, dlouhý interval mezi relapsy). Při intoleranci, nedostatečném efektu aminosalicylátů nebo kortikodependenci je v udržovací léčbě UC indikováno podávání thiopurinů, které nejsou vhodné u pacientů starších 60 let, nemocných s anamnézou malignity a pacientů EBV (virus Epsteina a Barrové) negativních, zejména mladých mužů. U lehké formy UC je u pacientů netolerujících aminosalisyláty jako udržovací terapie doporučena probiotická léčba E. coli kmen Nissle 1917.[8]

Pacienti, u nichž byla remise nebo odpověď v indukční fázi léčby navozena anti-TNF-α, vedolizumabem, ustekinumabem, tofacitinibem, ozanimodem nebo filgotinibem by měli pokračovat v udržovací terapii stejným lékem.[8,12] Vzhledem k omezenému počtu biologik a inovativních léků pro terapii UC je nezbytné maximálně využít potenciál každého použitého léku dříve, než dojde ke změně léčby. Nejčastějším způsobem optimalizace léčby je její intenzifikace, k níž, v závislosti na konkrétní situaci, je přistupováno u třetiny až poloviny léčených. V případě anti-TNF protilátek je vhodné v takové situaci využít farmakokinetických parametrů (hladina léku, přítomnost protilátek). V případě ztráty odpovědi je vhodná intenzifikace také u léčby vedolizumabem a tofacitinibem. Při léčbě ustekinumabem lze v takové situaci zvážit intenzifikaci nebo opakování indukční dávky. V případě ozanimodu a filgotinibu nejsou dosud k dispozici data týkající se případné intenzifikace.[8]

Duální terapie dvěma biologickými léky nebo kombinací JAK inhibitoru s biologikem je v ojedinělých případech variantou medikamentózní léčby UC u pacientů neodpovídajících na veškerou dostupnou biologickou či inovativní léčbu v monoterapii.[8]

Dle stanoviska České gastroenterologické společnosti ČLS JEP ze dne 29. 1. 2020[11] jsou léčivé přípravky s obsahem ustekinumabu, vedolizumabu a tofacitinibu v léčbě pacientů s Crohnovou chorobou a UK využívány v klinické praxi jako léčiva 2. linie po selhání, intoleranci nebo kontraindikaci anti-TNF-α. Změna léčby z anti-TNF-α na terapii s jiným mechanismem účinku se uplatní především při primárním selhání anti-TNF-α (nedojde k odpovědi do 12. týdnů od zahájení léčby). U druhotného selhání (ztráta účinnosti po dobrém efektu při zahájení anti-TNF-α léčby) je doporučováno vyšetření farmakokinetiky léčiva a buď intenzifikovat léčbu anebo (u farmakodynamického selhání, tzn. dostatečná hladina anti-TNF-α) změnit léčbu za přípravek s jiným mechanismem účinku.[11]

Identifikace relevantních komparátorů

Vzhledem k zařazení filgotinibu do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem JAK inhibitorů k terapii revmatoidní artritidy, **považuje Ústav u cílové populace za nejvíce**

relevantní komparátor tofacitinib – jedná se rovněž o JAK inhibitor, který je kromě revmatoidní artritidy jako jediný JAK inhibitor hrazen také pro léčbu UC (konkrétně LP XELJANZ 5 mg, kód SÚKL 0222098 a 0222290 a LP XELJANZ 10 mg, kód SÚKL 0223060). Jako další možný komparátor identifikoval Ústav vedolizumab.

Léčivé přípravky s obsahem inhibitorů TNF-alfa Ústav nepovažuje za relevantní komparátory pro LP JYSELECA, a to z následujících důvodů: žadatel žádá o stanovení úhrady pouze pro druhou a další linie biologické/cílené léčby UC. Podle stanoviska České gastroenterologické společnosti ČLS JEP ze dne 29. 1. 2020[11], je preferenční využití „inovativních" léčivých přípravků (ustekinumabu, vedolizumabu a tofactinibu, dle názoru Ústavu se filgotinib bude řadit do této skupiny léčiv) ve 2. linii léčby, po selhání, intoleranci nebo kontraindikaci anti-TNF-α.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku
Komparativní účinnost a bezpečnost

Srovnání účinnosti a bezpečnosti filgotinibu s placebem v terapii UC – *studie SELECTION*[1,16]:
Účinnost a bezpečnost filgotinibu podávaného jednou denně v dávce 100 nebo 200 mg u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou byla hodnocena v klinické studii SELECTION (Feagan B.G. et al., 2021[16]). Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou, multicentrickou kombinovanou studii fáze 2b/3. Studie zahrnovala dvě indukční 11týdenní studie (UC-1 a UC-2) a následované udržovací studií (UC-3) s celkovou délkou léčby 58 týdnů. Do studie UC-1 byli zařazeni pacienti naivní vůči biologické léčbě, do studie UC-2 pacienti již dříve léčení inhibitory TNF-alfa nebo vedolizumabem.
Pacienti mohli užívat stabilní dávky souběžné terapie ulcerózní kolitidy, včetně perorálních aminosalicylátů, perorálních kortikosteroidů (dávka ekvivalentní prednisonu až 30 mg/den) a imunomodulátorů (azathioprin, 6 MP nebo methotrexát).

Účinnost:
Indukční fáze léčby UC:
V rámci studií UC-1 a UC-2 dosáhl významně větší podíl pacientů užívající filgotinib 200 mg klinické remise v 10. týdnu ve srovnání s placebem. Významně větší podíl pacientů užívající filgotinib 200 mg, kteří dosud nebyli léčeni biologickou léčbou (UC-1), dosáhl v 10. týdnu remise MCS (Mayo Clinic Score), endoskopické remise a histologické remise ve srovnání s placebem (viz tabulka níže). Podíl pacientů ve studiích UC-1 a UC-2, kteří dosáhli klinické odpovědi v 10.týdnu, byl 66,5 %, resp. 53,1 % u pacientů, kteří dostávali filgotinib 200 mg, ve srovnání s 46,7 %, resp. 17,6 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

Tab.: Podíl pacientů, kteří v 10. týdnu dosáhli cílových parametrů účinnosti v indukčních studiích UC-1 a UC-2:

	UC-1 **Dosud neléčeni biologickou léčbou** **n = 659**			**UC-2** **Dříve léčeni biologickou léčbou [a]** **n = 689**		
Cílový parametr n (%)	**FIL 200 mg n = 245**	**Placebo n = 137**	**Rozdíl v léčbě a 95% CI**	**FIL 200 mg n = 262**	**Placebo n = 142**	**Rozdíl v léčbě a 95% CI**
Klinická remise [b]	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %; 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %; 12,8 %) p = 0,0103
Selhání jak TNF tak i vedolizumabu [c]	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS remise [d]	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %; 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (−0,1 %; 10,7 %)

Endoskopická remise [e]	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %; 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (−2,5 %; 5,1 %)
Histologická remise [f]	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %; 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %; 18,6 %)
Klinická odpověď v 10.týdnu	163 (66,5 %)	64 (46,7 %)	19,8 %	139 (53,1 %)	25 (17,6 %)	35,5 %

CI: Interval spolehlivosti; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

[a] Dříve léčeni biologickou léčbou = pacienti, u kterých byla dříve prokázána nedostatečná odpověď na léčbu blokátorem TNF nebo vedolizumabem, přestali na tuto léčbu odpovídat nebo léčbu netolerovali.

[b] Primární cílový parametr. Klinická remise byla definována jako endoskopické subskóre MCS 0 nebo 1 (endoskopické subskóre 0 definováno jako normální nebo neaktivní onemocnění a subskóre 1 definováno jako přítomnost erytému, snížená cévní kresba a žádná křehkost), subskóre rektálního krvácení 0 (žádné rektální krvácení) a alespoň jednobodové snížení subskóre frekvence stolice oproti výchozí hodnotě, aby bylo dosaženo 0 nebo 1 bodu.

[c] Analýza podskupiny založená na pacientech s předchozím selháním léčby, jak blokátorem TNF, tak i vedolizumabem.

[d] Remise MCS byla definována jako MCS ≤ 2 bez jednotlivých dílčích skóre > 1.

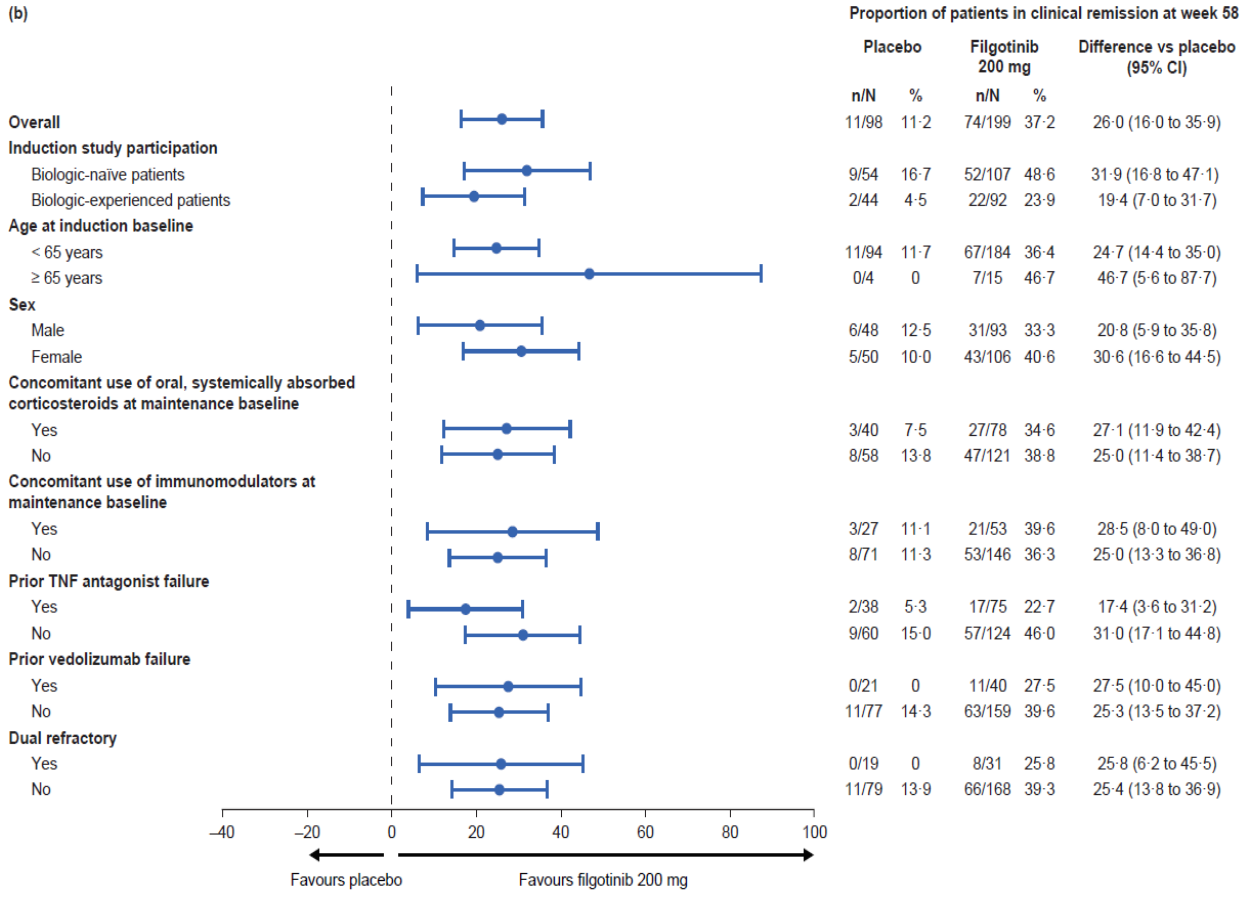
[e] Endoskopická remise byla definována jako endoskopické subskóre MCS 0.

[f] Histologická remise byla hodnocena pomocí Geboesova histologického skóre

Udržovací fáze léčby UC:

V následné udržovací třetí klinické studii (UC-3) bylo v 58. týdnu posuzováno docílení remise. Primárním cílem hodnocení byl podíl pacientů, který dosáhl klinické remise (EBS remise), jako sekundární cíl byla stanovena remise MCS (Mayo Clinic Score), trvalá klinická remise, klinická remise bez kortikosteroidů po dobu 6 měsíců, endoskopická remise a histologická remise v 58. týdnu.

Primárního cíle, klinické remise v 58. týdnu, dosáhl významně větší podíl pacientů užívající filgotinib 200 mg (37,2 %) ve srovnání s placebem (11,2 %), p < 0,0001. Byla sledována vyšší klinická odpověď ve skupině s filgotinibem, která v 58. týdnu představovala rozdíl ve výši 26,0 % (95 % CI: 16,0 %, 35,9 %, p < 0,0001). Efekt filgotinibu byl konzistentní napříč prespecifikovanými podskupinami pacientů dle předléčenosti:



Sekundární cílové parametry, v 58. týdnu dosažená MCS remise, trvalá klinická remise, 6měsíční klinická remise bez kortikosteroidů, endoskopická remise a histologická remise, byly sledovány u významně většího podílu pacientů užívající filgotinib 200 mg, ve srovnání s placebem.

Bezpečnost:

Procento pacientů, u kterých se objevily s léčbou související nežádoucí účinky, bylo obdobné u pacientů léčených filgotinibem (v dávce 100 i 200 mg) jakou placeba. Většina nežádoucích účinků byla mírně až středně závažných, v indukční fázi se nejčastěji objevovaly nasofaryngitida, bolesti hlavy a zhoršení UC. V udržovací fázi léčby byly kromě výše uvedených nežádoucích účinků zaznamenány také artralgie, bolesti břicha a infekce horních cest dýchacích:

	Placebo* (n=93)	Placebo† (n=91)	Filgotinib 100 mg (n=179)	Placebo‡ (n=99)	Filgotinib 200 mg (n=202)
Total duration of study drug exposure, weeks	38·1 (15·2)	29·2 (18·6)	34·5 (16·8)	28·8 (17·7)	39·4 (14·3)
Treatment-emergent adverse events					
Adverse events	57 (61·3%)	60 (65·9%)	108 (60·3%)	59 (59·6%)	135 (66·8%)
Serious adverse events	4 (4·3%)	7 (7·7%)	8 (4·5%)	0	9 (4·5%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	3 (3·2%)	4 (4·4%)	10 (5·6%)	2 (2·0%)	7 (3·5%)
Deaths	0	0	0	0	2 (1·0%)
Adverse events of interest					
Infections	21 (22·6%)	27 (29·7%)	46 (25·7%)	25 (25·3%)	71 (35·1%)
Serious infections	1 (1·1%)	2 (2·2%)	3 (1·7%)	0	2 (1·0%)
Herpes zoster	0	1 (1·1%)	0	0	1 (0·5%)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0
Malignancies§	0	0	1 (0·6%)	0	1 (0·5%)
Non-melanoma skin cancer	0	0	1 (0·6%)	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0
Venous thrombosis excluding pulmonary embolism	2 (2·2%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0
Arterial thrombosis¶	0	0	1 (0·6%)	0	0
Cerebrovascular events¶	0	0	1 (0·6%)	0	0

*Data are n (%) or mean (SD). ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. CK=creatine kinase. ULN=upper limit of normal. WBC=white blood cells. *Patients who responded with placebo in the induction studies and continued to receive placebo in the maintenance study. †Patients who responded with filgotinib 100 mg in the induction studies and were randomly assigned to placebo in the maintenance study. ‡Patients who responded with filgotinib 200 mg in the induction studies and were randomly assigned to placebo in the maintenance study. §Excluding non-melanoma skin cancer. ¶Transient ischaemic attack was reported in one patient and was reported as both arterial thrombosis and a cerebrovascular event.*

Dlouhodobá udržovací studie - Long-term extension study: Morison B. et al., 2022: Efficacy and safety of long-term treatment with filgotinib for ulcerative colitis: data from SELECTIONLTE)[1,17]:

Pacienti, kteří nedosáhli klinické odpovědi nebo remise v 10. týdnu ve studii UC-1 nebo UC-2, měli možnost dostávat filgotinib 200 mg v otevřené studii SELECTION LTE. Po 12 týdnech další léčby filgotinibem 200 mg ve studii SELECTION LTE dosáhlo 17,1 % pacientů (12/70) ze studie UC-1 a 16,7 % (15/90) ze studie UC-2 částečné remise MCS (= parciální MCS ≤ 1). 65,7 % pacientů ze studie UC-1 a 62,2 % ze studie UC-2 dosáhlo částečné odpovědi MCS (= parciální odpověď MCS byla definována snížení parciálního MCS o ≥ 2 a alespoň 30 % snížení oproti indukčnímu výchozímu skóre s doprovodným snížením subskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s absolutním subskóre rektálního krvácení 0 nebo 1).

Závěr Ústavu: Na základě studie SELECTION (zejména UC-2) a SELECTION MAINTENANCE, které považuje za nejvíce relevantní studie pro cílovou populaci (tedy pro populaci, pro kterou je v tomto správním řízení žádána úhrada LP JYSELECA), **lze konstatovat superioritu filgotinibu v dávce 200 mg 1x denně oproti placebu v léčbě pacientů s UC, kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu a alespoň jeden přípravek biologické léčby. Studie SELECTION nezjistila žádná nová bezpečnostní rizika léčby filgotinibem,** bezpečností profil filgotinibu byl shodný s bezpečností zjištěnou v indikaci terapie RA.

Srovnání účinnosti a bezpečnosti filgotinibu s jinými léčivy k terapii UC:

Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) filgotinibu oproti tofacitinibu – Lu X. et al, 2022[13]:

Práce **Lu X. et al, 2022[13]** se zabývala nepřímým srovnáním účinnosti a bezpečnosti tofacitinibu a filgotinibu v léčbě středně závažné až závažné UC metodou MAIC, po adjustaci rozdílů mezi použitými studiemi. Byla použita individuální pacientská data ze studie SELECTION (filgotinib) a publikovaná agregovaná data ze studií OCTAVE 1 a 2 (tofacitinib). Výsledky parametrů účinnosti byly porovnávány odděleně pro podskupiny pacientů předléčených biologickou léčbou a pacientů naivních vůči biologické léčbě, a to jak v indukční, tak i

v udržovací fázi léčby. Parametry bezpečnosti byly porovnávány v rámci celkové populace pacientů v udržovací fázi léčby.

Účinnost:
Během indukční fáze byly výsledky parametrů účinnosti obdobné u obou podskupin pacientů, s výjimkou parametru dosažení klinické odpovědi, která byla v podskupině pacientů předléčených biologiky signifikantně lepší u pacientů léčených filgotinibem oproti tofacitinibu (OR = 2,0; 95% CI 1,1 – 3,7, p < 0,05), v tomto parametru však byly i signifikantní rozdíly i mezi rameny placeba ve výchozích klinických studiích (i po adjustaci).
Na konci udržovací fáze léčby byly u obou podskupin pacientů výsledky parametrů účinnosti obdobné u filgotinibu i tofacitinibu: dosažení klinické remise (OR = 1,9; CI 0,4-9,8), dosažení klinické odpovědi (OR = 1,0; 0,4 – 2,6) a slizniční zhojení (OR = 1; CI 0,3 – 3,5). Procento pacientů, kteří dosáhli skóre v dotazníku kvality života IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire) ≥ 170 (= obvyklá hodnota u pacientů v remisi) bylo u obou léčivých látek srovnatelné.
Závěr autorů: *„Filgotinib showed similar efficacy and HRQoL compared with tofacitinib among patients with moderately to severely active UC, regardless of history of biologic teratment."*

Bezpečnost:
Z pohledu výskytu závažných infekcí nebyl mezi oběma terapiemi zaznamenám výraznější rozdíl (risk difference = 0,8 % (CI -1,5 – 3,0). Srovnání ostatních parametrů bezpečnosti nebylo průkazné z důvodu rozdílů v placebových ramenech.
Závěr Ústavu: **léčbu filgotinibem lze dle výsledků tohoto nepřímého srovnání považovat u cílové skupiny pacientů za srovnatelně účinnou s léčbou tofacitinibem.**

Systematické review a network meta-analýza (NMA) – Burr N. et al., 2021[14]:
NMA **Burr N. et al., 2021, Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis[14]** hodnotila účinnost biologických léčiv a malých molekul v léčbě středně závažné až závažné UC v parametrech klinická remise, endoskopické zlepšení nebo klinická odpověď, v posledním hodnocení v indukční fázi léčby.
Dále byla sledována bezpečnost léčby zahrnující nežádoucí účinky (celkový výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, infekcí či nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby).
Autoři použili random effects model a reportují výsledky jako sdílené relativní riziko (RRs) včetně 95 % konfidenčního intervalu (CI). Intervence byly seřazeny v pořadí dle účinnosti podle P-skóre. Primární analýza se týkala sdílených dat od všech pacientů, bylo provedeno i hodnocení podskupin pacientů podle jejich ne/předléčenosti inhibitory TNF-alfa. Celkem bylo v review identifikováno 28 relevantních klinických studií zahrnujících 12504 pacientů.

Účinnost:
Klinická remise: celkem 13 studií zahrnovalo buď vyhodnocení podskupiny inhibitory TNF předléčených pacientů v tomto parametru nebo se týkalo pouze těchto pacientů (3 690 pacientů), mezi studiemi byla pouze nízká heterogenita.
Mezi tofacitinibem a filgotinibem nebyl v tomto parametru shledán signifikantní rozdíl.

Supplementary Table 7. League Table for Failure to Achieve Clinical Remission: Patients Exposed to Anti-TNF-α Therapies Previously.

UPA 45mg										0.78 (0.72-0.85)
0.89 (0.78-1.01)	UST 6mg/kg		0.98 (0.88-1.09)							0.88 (0.80-0.97)
0.88 (0.80-0.98)	0.99 (0.89-1.12)	TOF 10mg								0.88 (0.83-0.94)
0.87 (0.77-0.98)	0.98 (0.88-1.09)	0.99 (0.88-1.11)	UST 130mg							0.90 (0.82-0.98)
0.86 (0.77-0.95)	0.96 (0.85-1.09)	0.97 (0.88-1.07)	0.98 (0.87-1.11)	ETR 105mg						0.91 (0.85-0.98)
0.83 (0.74-0.93)	0.93 (0.82-1.06)	0.94 (0.85-1.04)	0.95 (0.84-1.08)	0.97 (0.87-1.08)	VED 300mg				0.88 (0.75-1.04)	0.96 (0.88-1.05)
0.83 (0.73-0.93)	0.93 (0.81-1.06)	0.94 (0.84-1.05)	0.95 (0.83-1.08)	0.97 (0.86-1.09)	1.00 (0.88-1.13)	FIL 200mg		0.96 (0.88-1.05)		0.94 (0.86-1.04)
0.83 (0.72-0.95)	0.93 (0.81-1.08)	0.94 (0.83-1.06)	0.95 (0.82-1.10)	0.97 (0.85-1.10)	1.00 (0.87-1.14)	1.00 (0.87-1.15)	OZA 1mg			0.94 (0.85-1.05)
0.79 (0.71-0.90)	0.90 (0.79-1.02)	0.90 (0.81-1.00)	0.91 (0.80-1.04)	0.93 (0.83-1.04)	0.96 (0.85-1.08)	0.96 (0.88-1.05)	0.96 (0.84-1.11)	FIL 100mg		0.98 (0.90-1.07)
0.78 (0.69-0.88)	0.88 (0.76-1.00)	0.88 (0.78-0.99)	0.89 (0.78-1.02)	0.91 (0.80-1.03)	0.94 (0.84-1.04)	0.94 (0.82-1.07)	0.94 (0.81-1.09)	0.98 (0.86-1.11)	ADA 160/80mg	0.98 (0.87-1.09)
0.78 (0.72-0.85)	0.88 (0.80-0.97)	0.88 (0.83-0.94)	0.90 (0.82-0.98)	0.91 (0.85-0.98)	0.94 (0.87-1.02)	0.94 (0.86-1.04)	0.94 (0.85-1.05)	0.98 (0.90-1.07)	1.00 (0.91-1.10)	PLA

Relative risk with 95 % confidence intervals in parentheses. Comparisons, column versus row, should be read from left to right, and are ordered relative to their overall efficacy. The intervention in the top left position is ranked as best after the network meta-analysis of direct and indirect effects. Direct comparisons are provided above the drug labels, and indirect comparisons are below. Boxes shaded green denote a statistically significant difference.

Endoskopické zlepšení: celkem 10 studií zahrnovalo buď vyhodnocení podskupiny inhibitory TNF předléčených pacientů v tomto parametru nebo se týkalo pouze těchto pacientů (3 282 pacientů), mezi studiemi byla pouze nízká heterogenita.
Mezi filgotinibem a tofacitinibem ani mezi filgotinibem a vedolizumabem nebyl v tomto parametru shledán signifikantní rozdíl.

Supplementary Table 9. League Table for Failure to Achieve Endoscopic Improvement: Patients Exposed to Anti-TNF-α Therapies Previously.

UPA 45mg									0.71 (0.65-0.77)
0.86 (0.77-0.97)	TOF 10mg								0.82 (0.76-0.89)
0.84 (0.73-0.96)	0.97 (0.86-1.11)	UST 6mg/kg		0.96 (0.86-1.09)					0.84 (0.76-0.94)
0.83 (0.69-0.98)	0.96 (0.81-1.13)	0.98 (0.82-1.18)	ETR 105mg						0.86 (0.74-1.00)
0.81 (0.71-0.92)	0.94 (0.83-1.07)	0.96 (0.86-1.09)	0.98 (0.82-1.18)	UST 130mg					0.87 (0.79-0.97)
0.79 (0.69-0.89)	0.92 (0.81-1.03)	0.94 (0.82-1.08)	0.95 (0.80-1.14)	0.97 (0.85-1.12)	FIL 200mg		0.95 (0.87-1.04)		0.90 (0.82-0.99)
0.75 (0.63-0.90)	0.87 (0.73-1.04)	0.89 (0.74-1.08)	0.91 (0.73-1.13)	0.93 (0.77-1.11)	0.95 (0.80-1.14)	VED 300mg			0.94 (0.81-1.10)
0.75 (0.66-0.85)	0.87 (0.78-0.98)	0.89 (0.78-1.02)	0.91 (0.76-1.08)	0.93 (0.81-1.06)	0.95 (0.87-1.04)	1.00 (0.84-1.19)	FIL 100mg		0.94 (0.86-1.03)
0.73 (0.59-0.89)	0.84 (0.69-1.03)	0.86 (0.70-1.07)	0.88 (0.69-1.11)	0.90 (0.73-1.10)	0.92 (0.75-1.13)	0.97 (0.76-1.23)	0.97 (0.79-1.18)	ADA 160/80mg	0.97 (0.81-1.17)
0.71 (0.65-0.77)	0.82 (0.76-0.89)	0.84 (0.76-0.94)	0.86 (0.74-1.00)	0.87 (0.79-0.97)	0.90 (0.82-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	0.94 (0.86-1.03)	0.97 (0.81-1.17)	PLA

Klinická odpověď: celkem 10 studií zahrnovalo buď vyhodnocení podskupiny inhibitory TNF předléčených pacientů v tomto parametru nebo se týkalo pouze těchto pacientů (2 850 pacientů), mezi studiemi byla pouze nízká heterogenita.
Mezi filgotinibem a tofacitinibem ani mezi filgotinibem a vedolizumabem nebyl ani v tomto parametru shledán signifikantní rozdíl.

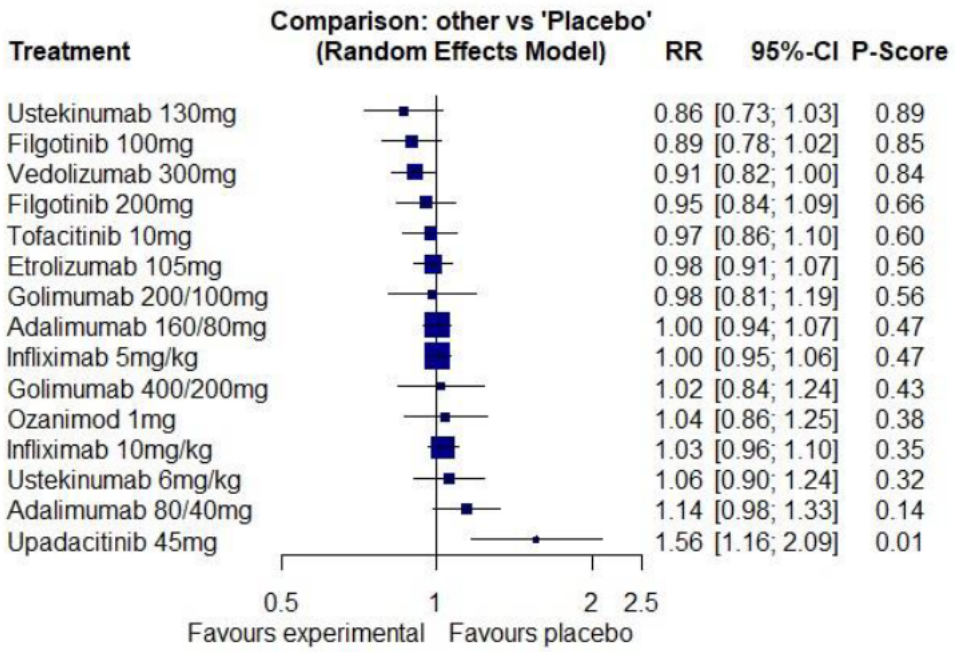
Supplementary Table 11. League Table for Failure to Achieve Clinical Response: Patients Exposed to Anti-TNF-α Therapies Previously.

UPA 45mg									0.39 (0.30-0.51)
0.69 (0.45-1.06)	FIL 200mg				0.73 (0.52-1.02)				0.57 (0.41-0.79)
0.68 (0.44-1.05)	0.98 (0.60-1.59)	UST 6mg/kg		0.78 (0.54-1.12)					0.58 (0.41-0.83)
0.66 (0.26-1.66)	0.95 (0.37-2.45)	0.97 (0.37-2.53)	TOF 10mg						0.60 (0.25-1.46)
0.53 (0.34-0.81)	0.76 (0.48-1.22)	0.78 (0.54-1.12)	0.80 (0.31-2.08)	UST 130mg					0.75 (0.53-1.05)
0.51 (0.34-0.76)	0.73 (0.52-1.02)	0.75 (0.47-1.20)	0.77 (0.30-1.98)	0.96 (0.61-1.52)	FIL 100mg				0.78 (0.57-1.07)
0.50 (0.32-0.76)	0.72 (0.45-1.15)	0.74 (0.45-1.20)	0.76 (0.29-1.96)	0.94 (0.59-1.52)	0.98 (0.62-1.56)	ETR 105mg			0.79 (0.57-1.11)
0.48 (0.34-0.69)	0.70 (0.46-1.04)	0.71 (0.47-1.09)	0.73 (0.29-1.84)	0.91 (0.61-1.38)	0.95 (0.64-1.41)	0.97 (0.64-1.46)	VED 300mg	0.66 (0.44-1.00)	0.89 (0.68-1.15)
0.39 (0.26-0.57)	0.56 (0.36-0.86)	0.57 (0.36-0.90)	0.59 (0.23-1.49)	0.73 (0.47-1.14)	0.76 (0.50-1.17)	0.77 (0.50-1.20)	0.80 (0.59-1.08)	ADA 160/80mg	0.89 (0.62-1.26)
0.39 (0.30-0.51)	0.57 (0.41-0.79)	0.58 (0.41-0.83)	0.60 (0.25-1.46)	0.75 (0.53-1.05)	0.78 (0.57-1.07)	0.79 (0.57-1.11)	0.82 (0.65-1.04)	1.02 (0.77-1.36)	PLA

Bezpečnost:

Nejčastější výskyt nežádoucích účinků byl u celkové populace pacientů při léčbě upadacitinibem, mezi filgotinibem, tofacitinibem a vedolizumabem nebyl ve výskytu nežádoucích účinků zaznamenán výraznější rozdíl, stejně tak ve výskytu infekcí mezi filgotinibem a tofacitinibem, při léčbě vedolizumabem byl však výskyt infekcí vyšší. Závažné nežádoucí účinky se při léčbě filgotinibem oproti tofacitinibu a vedolizumabu vyskytovaly méně často. Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo u všech tří léčivých látek podobné.

Supplementary Figure 9. Forest Plot for Experiencing Any Adverse Event.



Note: The P-score is the probability of each intervention being ranked as best in the network analysis. A higher score equates to a greater probability of being ranked first.

Závěr Ústavu: **u cílové skupiny pacientů (předléčených inhibitory TNF-alfa) neprokázala tato metanalýza žádné signifikantní rozdíly v účinnosti ani výraznější rozdíly v bezpečnosti mezi hodnocenou intervencí filgotinibem a relevantními komparátory tofacitinibem a vedolizumabem.**

Systematické review a network meta-analýza (NMA) – Lasa J.S. et al., 2021[15]:

NMA **Lasa J.S. et al., 2021, Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[15]** poskytuje

obdobné výsledky, jako výše popsaná NMA Burr, 2021[14]. Práce Lasa, 2021, rovněž porovnávala účinnost a bezpečnost biologik a „malých molekul" v léčbě pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou.
Autoři použili „frequentist framework" model a reportují výsledky u párových porovnání jako odds ratios (ORs) včetně 95 % konfidenčního intervalu (CI). Intervence byly seřazeny v pořadí dle účinnosti podle SUCRA values. Vyšší skóre SUCRA značí vyšší účinnost, zatímco nižší SUCRA skóre značí lepší bezpečnost. Primární analýza se týkala sdílených dat od všech pacientů, v indukční fázi léčby bylo provedeno i hodnocení podskupin pacientů podle jejich ne/předléčenosti biologickou léčbou, a to u parametrů klinická remise a endoskopické zlepšení. Výsledky prezentují i data o účinnosti udržovací léčby pro treat-straight-through studie a studie randomizující respondéry.
Metaanalýza zahrnuje celkem 29 studií, z nichž 23 se zabývalo indukční léčbou (celkem 10 061 pacientů)**.** 22 studií hodnotilo léčbu udržovací, přičemž 10 použilo strategii treat-straight-through (2 528 pacientů) a 12 použilo design randomizace respondérů (3 484 pacientů). Pouze 7 studií hodnotilo v této fázi léčby histologickou remisi.

Účinnost:
Primárním vyhodnocovaným parametrem byla indukce klinické remise. Při analýze podskupiny pacientů předléčených biologickou léčbou („biologic-exposed patients") nebyl mezi tofacitinibem a filgotinibem (200mg/den) shledán statisticky signifikantní rozdíl.
Sekundárním hodnoceným parametrem bylo endoskopické zlepšení, u kterého také nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi filgotinibem a tofacitinibem, resp. filgotinibem a vedolizumabem.
Pro udržovací fázi léčby byly z důvodu odlišného designu studií provedeny separátní analýzy dle designu studií, a to pro tyto parametry: udržení klinické remise, endoskopické zlepšení a remise bez steroidů; výsledky byly prezentovány pro celkovou populaci bez ohledu na předléčenost pacientů. Ani v udržovací fázi léčby nebyly mezi filgotinibem a tofacitinibem, resp. vedolizumabem, identifikovány signifikantní rozdíly v žádném z uvedených parametrů účinnosti.

Bezpečnost:
Z bezpečnostních parametrů byl hodnocen výskyt nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků (obojí hodnoceno na konci indukční fáze léčby). Mezi hodnocenými intervencemi nebyl z pohledu uvedených bezpečnostních parametrů zaznamenán signifikantní rozdíl.

Závěr Ústavu: výsledky metaanalýzy Lasa, 2021[15], jsou ve shodě s výsledky výše popsané metaanalýzy Burr, 2021[14], obě práce neprokázaly signifikantní rozdíl v účinnosti filgotinibu oproti relevantním komparátorům tofacitinibu a vedolizumabu. Ani z pohledu bezpečnosti nebyly zaznamenány výrazné rozdíly mezi uvedenými intervencemi.

Hodnocení zahraničních agentur:
Britská agentura **NICE** ve svém hodnocení filgotinibu v terapii aktivní středně těžké až těžké UC [18] doporučuje filotinib pro pacienty, kteří dostatečně neodpovídali nebo přestali odpovídat na konvenční nebo biologickou léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují. NICE konstatuje, že nepřímé srovnání filgotinibu a další léčby používané po selhání konvenční terapie naznačuje jejich obdobnou klinickou účinnost.[18]

Údaje z klinické praxe
Žadatel předložil práci ***Meierhofer C. et al.; Filgotinib for Ulcerative Colitis–A real world experience*** (n=4)[27]. Autoři popisují své zkušenosti s použitím filgotinibu v dávce 200 mg v indukční i udržovací fázi léčby UC u pacientů předléčených biologickou léčbou. Během léčby u 3 ze 4 pacientů poklesly hodnoty fekálního kalprotektinu a hodnota parciálního Mayo skóre poklesla z průměrných 7 bodů při zahájení léčby na 4 body při první kontrole. Pouze u jednoho pacienta došlo ke zvýšení hladiny fekálního kalprotektinu, ale i u něj byla zaznamenána klinická odpověď na léčbu.

Limitace klinické evidence
Nebyly nalezeny zásadní limitace.

Posouzení inovativnosti
S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti
Stanovení referenční indikace
Referenční indikací je **druhá a další linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy s vysokou aktivitou choroby.**

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků
V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že **přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy (tedy léčivých přípravků s obsahem tofacitinibu o síle 5 mg a 11 mg, léčivých přípravků s obsahem baricitinibu a léčivých přípravků s obsahem upadacitinibu)**, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny **zařazuje**.
Do skupiny léčivých přípravků s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy byl filgotinib zařazen již v proběhlých správních řízeních sp. zn. SUKLS294730/2020[4] a SUKLS205332/2021[5].

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla identifikována.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

- Návrh žadatele: 200,0000 mg.

- Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky filgotinib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO [2]	Doporučené dávkování dle SmPC [1]
JAK inhibitory k terapii revmatoidní artritidy	baricitinib*	L04AA37	4,0000	1x denně	3 mg	4 mg 1x denně
	tofacitinib (o síle 5 mg)**	L04AA29	10,0000	2x denně	10 mg	5 mg 2x denně
	tofacitinib (o síle 11 mg)***	L04AA29	11,0000	1x denně	10 mg	11 mg 1 x denně
	upadacitinib****	L04AA44	15,0000	1x denně	15 mg	15 mg 1x denně
	filgotinib	**L04AA45**	**200,0000**	**1 x denně**	**200 mg**	**200 mg 1 x denně**

* ODTD baricitinibu byla stanovena v řízení sp. zn. SUKLS153667/2017[21]
** ODTD tofacitinibu o síle 5 mg byla stanovena v řízení sp. zn. SUKLS136737/2017[22]
*** ODTD tofacitinibu o síle 11 mg byla stanovena v řízení sp. zn. SUKLS107156/2020[23]
****ODTD upadacitinibu byla stanovena v řízení sp. zn. SUKLS29043/2020[24]

DDD pro filgotinib byla WHO stanovena ve výši 200 mg[2].

Dle platného SmPC je doporučená dávka filgotinibu pro terapii revmatoidní artiritidy i pro indukční a udržovací léčbu ulcerózní kolitidy 200 mg 1x denně[1].

V proběhlých klinických studiích[16,25,26] byl filgotinib pacientům s RA i s UC podáván v dávkách 100 a 200 mg jednou denně.

Ústav stanovuje **ODTD filgotinibu ve výši 200,0000 mg, s frekvencí dávkování 1 x denně**.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace
Návrh žadatele
Žadatel nepožaduje.

Posouzení Ústavu
Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.
Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění
Léčivá látka filgotinib není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY
Základní úhrada
Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku JYSELECA 200MG TBL FLM 30 a je ve výši 452,3653 Kč za ODTD.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2022.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
filgotinib	**200 mg**	JYSELECA 200MG TBL FLM 30	**13570,95792000 Kč**	**30,00000000**	**Francie**

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***filgotinib*** (ODTD 200 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 100 mg do 400 mg
200 mg (ODTD) 452,3653 Kč (13570,95792000 Kč/30,00000000)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***baricitinib*** (ODTD 4 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 2 mg do 8 mg

4 mg (ODTD) 452,3653 Kč

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***upadacitinib*** (ODTD 15 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 7,5 mg do 30 mg
15 mg (ODTD) 452,3653 Kč

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***tofacitinib tablety s prodlouženým uvolňováním*** (ODTD 11 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 5,5 mg do 22 mg
11 mg (ODTD) 452,3653 Kč

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***tofacitinib*** (ODTD 10 mg)
Frekvence dávkování: 2x denně
Interval: od 2,5 mg do 10 mg
10 mg (ODTD) 452,3653 Kč
5 mg (výchozí pro ODTD) 226,1827 Kč (452,3653 Kč/2)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu dle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 12,24 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Řecku a Rumunsku.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění
Žádná z léčivých látek v posuzované skupině není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Úhrada za balení posuzovaného přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočet na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	*Název LP*	*Doplněk názvu*	*Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)*	*Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)*	*Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)*
0249929	*JYSELECA*	*200MG TBL FLM 30*	*15 172,11*	***13 570,96***	*16 170,42*

Informativní přepočet úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

a) Terapie revmatoidní artritidy (vysoká aktivita choroby):

S ohledem na způsob stanovení úhrady popsaný v části „Stanovení výše úhrady“ a na stanovené podmínky úhrady popsané v části „Podmínky úhrady“ s odkazem na ustanovení § 15 odst. 9 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění není hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet v indikaci druhé linie biologické/cílené léčby revmatoidní artritidy v tomto správním řízení vyžadováno.

b) Terapie ulcerózní kolitidy (středně těžká či těžká forma)

V indikaci další linie biologické/cílené léčby UC byla nalezena alternativa trvale hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění s obdobnými klinickými přínosy. Jedná se o terapii LP XELJANZ 5 mg, kód SÚKL 0222098 a 0222290 a LP XELJANZ 10 mg, kód SÚKL 0223060, které mají v této indikaci stanovenou základní úhradu v rozmezí 562,9643 Kč/ODTD až 562,9693 Kč/ODTD. Posuzovanému LP JYSELECA stanovuje Ústav v tomto správním řízení základní úhradu ve výši 452,3653 Kč/ODTD. Vzhledem k výše uvedenému považuje Ústav LP JYSELECA v posuzované indikaci další linie biologické/cílené léčby UC za nákladově efektivní intervenci s úsporným dopadem na rozpočet.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Filgotinib je hrazen:

1) v terapii dospělých pacientů s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.
2) **v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou ulcerózní kolitidy ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.**

Ústavem stanovené podmínky úhrady
Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. c), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S
P: Filgotinib je hrazen:
1) v terapii dospělých pacientů s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.
2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou ulcerózní kolitidy ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

Odůvodnění podmínek úhrady
Vykazovací limit
V souladu s návrhem žadatele Ústav stanovil vykazovací limit „S“, tedy omezení preskripce na specializovaná pracoviště, což odpovídá stávajícím podmínkám úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků (např. LP XELJANZ 5 mg).

Indikační omezení
Ad 1) Indikace revmatoidní artritida:
Ústav v předmětné indikaci (ve které je již LP JYSELECA hrazený ze zdravotního pojištění) v souladu s návrhem žadatele a dostupnými podklady[1,19] zachovává stávající znění indikačního omezení.
Podrobněji viz rozhodnutí v proběhlých správních řízeních sp. zn. SUKLS294730/2020[4] a SUKLS205332/2021[5].

Ad 2) Indikace ulcerózní kolitida:
V souladu s návrhem žadatele Ústav stanovuje **omezení úhrady na druhou, resp. další linie biologické/cílené léčby UC**, shodně s indikačním omezením terapeuticky zaměnitelného LP XELJANZ 5 mg (s obsahem tofacitinibu), kterému byly podmínky úhrady pravomocně stanoveny v rámci individuálního správního řízení vedeného Ústavem pod sp. zn. SUKLS4262/2021[20].
Ústav dále uvádí, že do registrační studie fáze III s posuzovanou intervencí filgotinibem (studie SELECTION B[16]) byli zahrnuti též pacienti s předchozí léčbou vedolizumabem a cílová subpopulace nemocných s předchozí BL (včetně vedolizumabu) byla též uvažována v rámci nepřímého srovnání komparativní účinnosti[15], proto Ústav v indikačním omezení uvádí podmínku selhání alespoň jednoho přípravku „biologické léčby“.
Indikační omezení je v souladu s platným SmPC přípravku JYSELECA, cílová populace je dle návrhu žadatele zúžena na pacienty předléčené csDMARD a alespoň jedním léčivým přípravkem biologické léčby. Ústav je v řízeních zahájených na žádost vázán návrhem žadatele a nemůže nad jeho rámec stanovit širší podmínky úhrady.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249929	JYSELECA	200 MG TBL FLM 30

do skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem **inhibitorů JAK pro terapii revmatoidní artritidy** s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) **z**ákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovena ve výši 13 570,96 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady" tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady posuzovaného léčivého přípravku (13 570,96 Kč) je nižší než návrh žadatele (15 172,11 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. c), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že jsou nově stanoveny takto:**

S
P: Filgotinib je hrazen:
1) v terapii dospělých pacientů s revmatoidní artritidou s vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre větší nebo rovno 5,1), kteří dostatečně neodpovídali na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání po dobu nejméně 6 měsíců) a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF (při podání po dobu nejméně 3 měsíců), nebo je netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba filgotinibem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby. Filgotinib se podává v kombinaci s methotrexátem, ale lze jej podávat i v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není možné.
2) v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou ulcerózní kolitidy ověřené kolonoskopicky a biopticky, u kterých došlo k selhání terapie preparáty 5-ASA a kortikoidy, AZT či 6-MP a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Při přetrvávající aktivitě onemocnění je možné pacienta přímo převést na jiný přípravek biologické léčby.

Odůvodnění:
Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.
Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu, u Ústavu odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání má odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová v. r.
koordinátor správních řízení
pověřena vedením Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 8.3.2023
Vyhotoveno dne 10.3.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová